

Aus der I. Medizinischen Klinik und Poliklinik
der Johannes Gutenberg-Universität

Klinische und gerinnungsanalytische Befunde
bei Hämophilie A

Inauguraldissertation
zur Erlangung der Doktorwürde der Medizin der
Johannes Gutenberg-Universität Mainz, den
Medizinischen Fachbereichen

vorgelegt von
Diether Held
aus Waldenburg/Schl.

Ma i n z
1973



Fachbereichsdekan:	Professor Dr. J. Fischer
Referent:	Professor Dr. W. Ohler
Korreferent:	Professor Dr. J. Fischer

I.	Einleitung	
	Definition der Hämophilie A	1
	a) Krankheitsbild	1
	b) Laborbefunde	8
	Fragestellung der Arbeit	
	1) Methoden des Faktor VIII - Nachweises und ihre Anwendung auf unser Kranken- gut	10
	2) Eingruppierung der Hämophiliepatienten nach ihrem Schweregrad	13
II.	Ergebnisse	
	1) Blutungsdaten	15
	2) Soziale Daten	19
	3) Gerinnungsanalytische Befunde	21
III.	Diskussion	28
IV.	Zusammenfassung der Ergebnisse	33
V.	Literaturverzeichnis	34
VI.	Lebenslauf	



Digitized by the Internet Archive
in 2026

https://archive.org/details/IA41554425_0095

I. Einleitung

Definition der Hämophilie A

Die Hämophilie A ist eine geschlechtsgebunden-rezessiv-vererbte plasmatische Gerinnungsstörung, die auf einem Mangel an Faktor VIII (AHF) des "inneren Gerinnungssystems" beruht, wobei ein quantitativer (Hämophilie A⁻) von einem qualitativen Proteindefekt (Hämophilie A⁺) sowie von einer kongenitalen Inhibitorwirkung in der Diskussion über die unmittelbare Ursache unterschieden wird.

a) Krankheitsbild

Das lehrbuchmäßige Krankheitsbild der Hämophilie A findet sich vor allem bei den schweren und mittelschweren Ausprägungsgraden dieses Leidens, während bei den leichten Fällen und bei der Subhämophilie häufiger atypische mehrdeutige Manifestationen des Blutungsübels gesehen werden (6, 54). Dadurch kommt es bei letzteren leicht zu einer Unterschätzung der Blutungsneigung und - in Unkenntnis der Erkrankung - zu unerwarteten Zwischenfällen z.B. bei operativen Eingriffen (29).

Das Leiden manifestiert sich in seinen schweren Ausprägungsgraden meist schon im ersten oder zweiten Lebensjahr (14, 27, 30, 33); perinatale Blutungen sind an sich selten (14), können aber als Kopfschwartenhämatome nach Zangen- oder Saugglockenextraktion, als intrakranielle Blutungen, Blutungen aus der Nabelschnur, nach Schnepferstichen und anderen Traumatisierungen auftreten. Sicherlich besteht ein enger Zusammenhang zwischen der Entwicklung der typischen Blutungssymptomatik und der zunehmenden motorischen Aktivität sowie der nachlassenden Umsorgung des Heranwachsenden durch die Eltern (6, 27).

Die Entwicklung der Symptomatik bei schwerer Hämophilie A in den ersten acht Lebensjahren stellt LANDBECK (33) wie folgt zusammen:

1. Lebensmonat	3 Pat. Nabelblutungen 1 Pat. Kopfschwartenblutung nach Vakuumextraktion 3 Pat. Schnepferstichblutungen 1 Pat. Zirkumzisionsblutung
ab 6.-12. Monat	8 Pat. von 151 (5%) Hämatome, Suffusionen der Haut
ab 2.-6. Jahr	Wundbluten (Nachbluten!) Nasenbluten (z.T. Bluterbrechen, Teerstühle) Muskelblutungen (Extremitäten, Stamm; Mundboden, Zunge; M. ileo- psoas ab 6. Jahr)
im 2.-6. Jahr	Mundhöhlenblutungen (Zungenbiß-, Wangenbiß-, Lippenbändchen-, Zun- genbändchenblutung)
ab 3.-8. Jahr	Gelenkblutungen (Fuß-, Knie-, Ellenbogengelenke)
ab 5.-8. Jahr	Karies- bzw. Zahnwechselblutungen
ab 6. Jahr	Hämaturien

Mikro- und makrotraumatische Blutungen unter die Haut und in die Weichteile sind in ihrer Häufigkeit ein füh-
rendes Symptom der Bluterkrankheit. Diese Hämatome, z.B.

in die Oberschenkelmuskulatur können mehrere Liter Blut fassen, zu Pseudotumorbildungen, Abzedierungen, Nekrosen der Muskulatur und Durchbruch nach außen führen (6). Druckschädigungen der Nerven und Komprimierung der Gefäße setzen zusätzliche Schädigungen durch Parenesen (22) und ischämische Kontrakturen, Muskelatrophien und Gangrän, die beide gleichermaßen zur Verkrüppelung beitragen. Pseudotumoren und Abzedierungen verleiten gelegentlich bei Unkenntnis der Anamnese zu Inzisionen, die weitere Blutungen provozieren (s. Abb. 1).

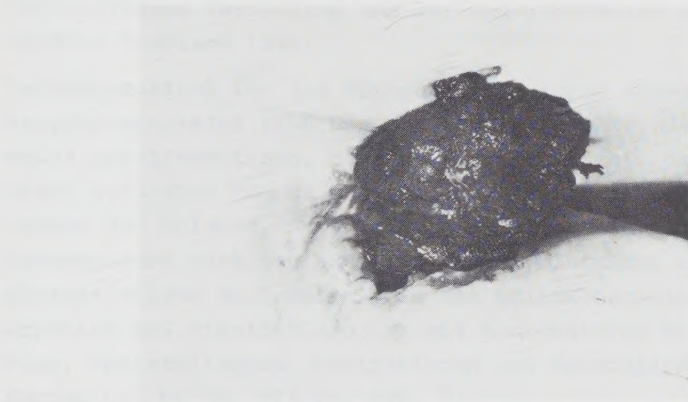


Abb. 1 Zustand nach Abszeßeröffnung im Halsbereich bei schwerer Hämophilie A *

Erhebliche differentialdiagnostische Schwierigkeiten können Hämatome des M. iliopsoas bereiten, die linksseitig aufgrund ihres Schmerzcharakters gegen eine Hüftgelenksblutung, rechts zudem gegen eine Appendizitis abzugrenzen sind (54). Sowohl die Appendizitis wie auch die Hämatombildung können mit erhöhten rektalen Temperaturen und einer Leukozytose einhergehen. Eventuell kann

* siehe Seite 41

eine Linksverschiebung im Differentialblutbild zu Gunsten der ersten Diagnose verwendet werden. Die herabgesetzte Gerinnungsfähigkeit begünstigt eine weitflächige Ausbreitung bei subkutanen Blutungen, so daß Suggulationen oft eine ganze Extremität oder große Teile des Rumpfes umfassen (6). Auffällig ist, daß selbst ausgedehnte Hämatome sehr rasch wieder resorbiert werden.

Schnitt-, Schürf- und Platzwunden der Haut stellen den Arzt durch die Neigung zum Nachbluten, zu verzögerter Wundheilung, zu Blutungen aus den Stichkanälen nach chirurgischer Versorgung und zur Superinfektion vor besondere Probleme (54).

Pathognomonisch für die Hämophilie in ihren schweren Ausprägungsgraden sind die sog. Blutergelenke, die zu- meist posttraumatisch, aber auch ohne ersichtlichen Grund auftreten und zu äußerst schmerzhaften Auftreibungen der Gelenke, Schonhaltung, Wärmeentwicklung und insbesondere nach den häufigen Rezidivblutungen in das gleiche Gelenk zu Schädigungen des Gelenkknorpels durch Arrosion und Fibrinablagerung mit konsekutiver Versteifung, Fehlstellungen, Kontrakturen und Haltungsverfall führen (4, 6, 32, 37) (s. Abb. 2).

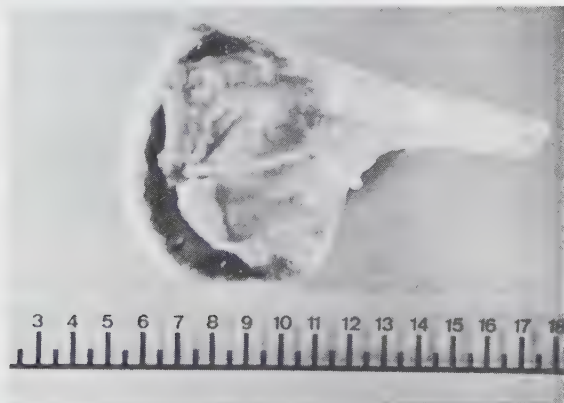


Abb. 2 Pathologisch-anatomisches Präparat eines Blutergelenkes * *siehe Seite 41

Subchondrale Blutungen können ebenfalls den Gelenkknorpel zerstören und den Knochen arrodieren. Am häufigsten sind die Knie- und Knöchel-, Ellenbogen-, Schulter- und Hüftgelenke betroffen, aber auch die Finger- und Handwurzelgelenke sind mitbeteiligt.

Hinter einer Pseudotumorbildung können sich auch intraossale und periostale Blutungen mit erheblichen Auftreibungen und Ab- und Umbauvorgänge innerhalb des Knochens verbergen, die manchmal sogar röntgenologisch die Differenzierung gegenüber einem malignen Knochentumor nicht erlauben (6, 53). Es sind Fälle beschrieben worden, bei denen in der Annahme einer hämophilie-bedingten Tumorbildung eine bösartige Geschwulst des Knochens übersehen wurde. Durch die erhöhte Blutungsbereitschaft wird eine eingehendere klinische Diagnostik mittels Punktion und Probeexcision sehr erschwert.

Besondere ärztliche Wachsamkeit verlangen Blutungen im Zungen- und Mundbodenbereich, die zu monströsen Schwellungen führen können (s. Abb. 3).



Abb. 3 Blutung im Mundbodenbereich nach Zahnextraktion bei Hämophilie A

Eine blau-rote Verfärbung der Schleimhaut leitet meistens auf die richtige diagnostische Spur. Das Fehlen dieser

Färbung zwingt immer zu einer Abgrenzung gegenüber einer Mundbodenphlegmone. Der Entstehungsmechanismus ist in den meisten Fällen traumatischer Natur durch Zungenbisse, Zungenbändchenverletzungen und Zahnextraktionen vor allem aus dem Unterkiefer. Ein Absacken der Hämatome beschwört die Gefahr einer Verlegung der Atemwege herauf (35). In dieser Hinsicht besonders gefährlich sind Hämatome im Pharynxbereich. Notintubationen, Konio- und Tracheotomien sind häufig lebensrettend, wenn sie auch neue Blutungsquellen verursachen (21). Pathogenetisch stehen eitrige Anginen vor allem durch Streptokokken aber auch andere Erreger an erster Stelle, die durch entzündliche Gefäßschädigungen Blutungen provozieren (3). Zahnextraktionen aus dem Oberkiefer können die gleichen Folgen haben. Adeno- und Tonsillektomien zwingen aufgrund der geschilderten Blutungsgefahren zu sehr strenger Indikationsstellung (41).

Nasenbluten - ein weniger typisches Ereignis bei Hämophilie - tritt meist in Form flächenhafter, oft multilokulärer, kapillärer Schleimhauthaemorrhagien im Bereich des Nasenseptums und der Muscheln spontan auf (26).

Demgegenüber stellen Hämaturien eine für die Bluterkrankheit häufige Manifestationsform dar (6, 33, 43, 50). Der Anlaß ist nur in einigen Fällen zu eruieren, sei es als Trauma, als Nephritis oder - bei der selteneren Lokalisation der Blutungsquelle in den harnableitenden Wegen - als Pyelo-Ureterolithiasis. Zumeist treten die Blutungen spontan auf, was immer wieder - ähnlich wie bei den spontanen Hämarthrosen - Anlaß zur Diskussion einer blutungsfördernden Gefäßkomponente gab (20).

Unter koliken gehen die sich bildenden Blutkoagel ab, können aber auch die ableitenden Wege verlegen und hydro-nephrotische Veränderungen nach sich ziehen (6, 50). Erstaunlicherweise kommt es trotz oft eindrucksvoller Hämaturien über Tage und Wochen nur selten zu schweren anämischen Erscheinungen, wohl aufgrund einer Überschätzung

der tatsächlichen Blutbeimengung, die schon in einem Verhältnis von 1 : 100 eine andere Flüssigkeit stark blutig erscheinen läßt.

Intrakranielle und intraspinale Hämatome traumatischer und spontaner Genese bedeuten für den Bluterkranken eine weitere Gefährdung, einmal aufgrund der erhöhten Morbidität, zum anderen sind den meist blutigen diagnostischen und therapeutischen Eingriffen durch die Grunderkrankung enge Grenzen gesteckt (1, 2, 43). Lokalisatorisch lassen sich epidurale, subdurale, subarachnoidale sowie intracerebrale und intraspinale Formen mit entsprechenden neuro- und psychopathologischen Symptomen unterscheiden (25).

Ohne daß bisher eine wissenschaftliche Begründung dafür gefunden werden konnte, kommt es auch bei schweren Formen der Hämophilie A nur selten zu Blutungen im Magen-Darmbereich, es sei denn bei zu Hämorrhagien disponierenden erosiven und ulcerierenden Erkrankungen des Verdauungstraktes (13).

Gefürchtete postoperative Komplikationen stellen die häufig erst Stunden oder Tage später auftretenden Nachblutungen dar (6, 28, 29). Intramuskuläre Injektionen verbieten sich von selbst, während Venenpunktionen bei richtiger Technik komplikationslos verlaufen. Salizylsäure und Phenylbutazonderivate gefährden den Hämophilen durch Magen-erosionen und zusätzliche Gerinnungshemmung durch Thrombozytenaggregationsstörungen und Störung der Freisetzung von Thrombozytenfaktor 3 (6, 9, 49).

Zu Besonderheiten des klinischen Bildes zählen der zumeist identische Ausprägungsgrad innerhalb einer erkrankten Familie (14, 47, 59) sowie die Berichte über eine Blutungshäufung im Frühjahr und Herbst (24, 43, 51), das Nachlassen der Blutungssymptomatik nach dem 30. Lebensjahr (43)

und psychopathologische Auffälligkeiten im Sinne einer gewissen Umständlichkeit und Kritikschwäche bei vielen Erkrankten.

b) Laborbefunde

Im erscheinungsfreien Intervall findet man keine Veränderung unspezifischer Blutwerte. Bei akuten Blutungen treten jedoch eine Anämie, Leukozytose, evtl. mit Linksverschiebung, Senkungsbeschleunigung sowie erhöhte Temperaturen bei stärkeren Hämorrhagien oder Resorption ausgedehnter Hämatome auf.

Alle Gerinnungsteste, bei denen das Gerinnungssystem der Intrinsic-Reihe eine unabdingbare Rolle spielt, zeigen für die Erkrankung spezifische Veränderungen. Bereits 1893 wurde von WRIGHT (58) die Verlängerung der Gerinnungszeit des hämophilen Blutes mit einer von ihm neu eingeführten Methode nachgewiesen. Auch heute haben globale Gerinnungsteste des Venenblutes oder des Plasmas ihre Bedeutung bei der Diagnosestellung einer Hämophilie A nicht verloren. Eine Verlängerung der Venenblutgerinnungszeit oder der Plasma-Rekalzifizierungszeit über das zwei- bis dreifache der Norm läßt das Vorliegen einer Hämophilie sehr wahrscheinlich werden. Diese bei schweren Hämophilieformen sehr verlässlichen Methoden ergeben aber häufig bei den leichten, manchmal auch bei den mittelschweren Ausprägungsgraden normale Ergebnisse (6, 31), die zu Fehleinschätzungen der Blutungsneigung führen können. Gleiches gilt für den von BRINKHOUSE eingeführten Prothrombinverbrauchstest (5, 10), der als relativ empfindliche Methode aber auch schon bei 10, 5 und sogar 2 % Faktor VIII-Gehalt normale Werte ergeben kann (31, 38).

Sehr eindrucksvolle und typische Diagramme zeigt die Thrombelastographie nach HARTERT (18). (Abb. 4), die je nach Schwere der Erkrankung eine charakteristische Verlängerung der Reaktions- und Thrombusbildungszeit aufweist, bei leichten Fällen aber ebenfalls normale Ergebnisse liefern kann.

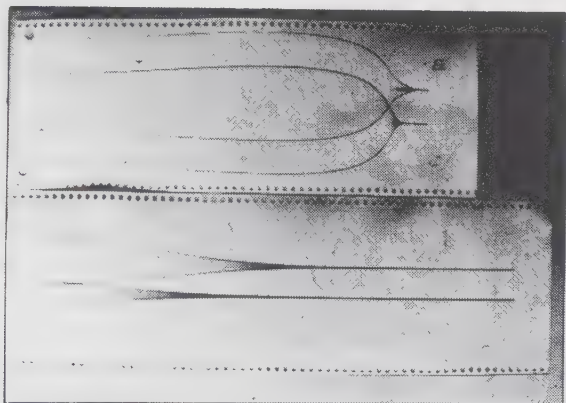


Abb. 4 Thrombelastogramm a) bei einem Gesunden,
b) bei Hämophilie A

Lediglich die Partielle Thromboplastin-Zeit (PTT) vermag nach LANDBECK bis zu einem Faktor VIII-Gehalt von 12 - 14 % exakte Hinweise für einen intraplasmatishen Gerinnungsdefekt zu geben (5, 33, 48). Diese Methode hat sich als leicht durchzuführender Test in der klinischen Diagnostik und zur Verlaufsbeobachtung bei AHG-Behandlung sehr bewährt. Seit Einführung des Thrombokinasestests läßt sich der Plasmaperinnungsdefekt spezifisch nachweisen (7). Eine Weiterentwicklung dieser Methode in einem Zwei-Stufen-Test erlaubt zudem eine quantitative Bestimmung des AHG-Spiegels, vor allem aber der Ansatz der Partiellen Thromboplastin-Zeit mit einem Faktor VIII spezifischen Mangelplasma (8, 12, 15, 34).

Seit einigen Jahren wurden eine Reihe von Hämophiliepatienten diagnostisch und therapeutisch durch das Gerinnungslabor der I. Medizinischen Klinik betreut. In der folgenden Darstellung soll auf diese Patienten, ihre diagnostischen und therapeutischen Probleme eingegangen werden.

1) Methoden des Faktor VIII-Nachweises und ihre Anwendung auf unser Krankengut.

Klinik und die Laborbefunde, die auf den globalen Gerinnungstests beruhen, sind nicht in der Lage, die Hämophilie in ihre zwei Formen A und B sowie exakt nach Schweregraden zu differenzieren. Die Notwendigkeit einer solchen Differenzierung ergibt sich aber schon auf Grund einer eventuellen gezielten Substitutionstherapie. Die Methoden, die zur quantitativen Bestimmung des Faktor VIII-Gehaltes entwickelt worden sind, beruhen auf dem Nachweis der prozentualen Faktor VIII-Aktivität eines Testplasmas gegenüber einem spezifischen Faktor VIII-Mangelsubstratplasma (8, 12, 15, 34). Es werden also Gerinnungsaktivitäten, nicht aber der tatsächliche AHG-Gehalt bestimmt (57).

Zur Anwendung kommen der nach dem Thrombokinasebildungstest modifizierte Faktor VIII-Zweistufentest (6), vor allem aber die Einstufenmethoden, deren Testgemische, ähnlich wie die spezifischen Modifikationen der nach der Thromboplastinzeit bestimmten Einzelfaktoren, auf dem QUICKschen Prinzip basieren, somit also außer dem gesuchten alle für die Auslösung eines normalen Gerinnungsvorgangs benötigten Faktoren im Überschuß enthalten. Die resultierende Gerinnungszeit hängt somit einzig und allein von der variablen Aktivität des gesuchten Faktors ab, die deshalb nach entsprechender Standardisierung als Maß der

gesuchten Quantität angesehen werden kann. Der je nach dem Plättchengehalt wechselnde Thrombozytenfaktor 3 - Gehalt des Plasmas ist bei diesem Testverfahren durch die Zugabe eines konstanten Phospholipidüberschusses, eben des partiellen Thromboplastins, standardisiert. Hierzu eignet sich das von der Firma HORMON-CHEMIE München hergestellte, standardisierte Gemisch gerinnungs-aktiver Phosphatide, das TACHOSTYPTEST[®], wie EGEBERG (15), DEUTSCH und LECHLER es nachgewiesen haben.

Die Messung der Faktor VIII-Aktivität erfolgt bei dieser Einstufenmethode im Prinzip nach dem Schema:

Faktor VIII-Mangelsubstratplasma
+ Testplasma
+ Phospholipid
verschieden lange Inkubation bei 37°C
+ CaCl ₂
Messung der Gerinnungszeit

LANGDELL, WAGNER und BRINKHOUSE (34) beschrieben 1953 eine sich an dieses Schema lehrende Faktor VIII-Bestimmungsmethode, die für Calcium, für den Thrombozytenfaktor 3 in Form des Phospholipids und für alle anderen erforderlichen Plasmagerinnungsfaktoren mit Ausnahme des gesuchten Faktor VIII das Quicksche Prinzip wahrt. Um die Faktor VIII-Empfindlichkeit der Methode bis in den für die Diagnose einer schweren Hämophilie A erforderlichen Bereich von unter 1 % Faktor VIII-Konzentration zu gewährleisten, muß das Hämophilie A-Plasma vollkommen frei von Faktor VIII sein. Zudem ist für die Genauigkeit der Methode eine Standardisierung des kontaktsensiblen Faktor IX von großer Bedeutung (16, 17). Eine maximale Überführung der inaktiven Vorstufe gelingt nach ausreichendem Oberflächenkontakt z.B. mit Glaswolle sowie durch Zusetzen einer Kaolin-Suspension zum Testgemisch (16, 40), das bei der mehrere

Minuten langen Inkubation vor der Rekalzifizierung mit einer Platinöse gut durchmischt wird, um eine volle Ausnutzung dieser "inneren Oberfläche" zu garantieren. Die Durchmischung wird auch nach der Rekalzifizierung bis zum Eintritt der Gerinnung fortgesetzt. Häufig bereitet die Beschaffung von ausreichenden Mengen Faktor VIII-Mangelplasmas erhebliche Schwierigkeiten, so daß künstlich hergestellte Faktor VIII-Mangelsysteme, die sich aus einem durch Altern von Faktor VIII befreiten Humanplasma zusammensetzen, dem ausreichende Faktor V - und IX-Aktivitäten in Form von gelagertem Rinderserum hinzugegeben wird, besonders wertvoll sind.

Unsere Untersuchungen erfolgten mit einer nach BIGGS und MACFARLANE (6) modifizierten Methode, die Hämophilie A-Plasma als Mangelplasma benutzt:

Reagenzien:

- 1) 1 Volumen einer 3,8 % Na-Citrat-Lösung wird 5 Volumen einer Michaelis-Puffer-Lösung zugesetzt (pH 7,3)
= Citrat-Puffer-Gemisch.
- 2) Plättchenersatz:
1 : 50 in einer physiol. NaCl-Lösung verdünntes TACHOSTYPTEST® (standardisiertes Gemisch gerinnungsaktiver Phosphatide der Firma Hormon-Chemie München).
- 3) Kaolin-Suspension:
Kaolin wird in einem Verhältnis von 5 mg/ml in physiol. Kochsalzlösung suspendiert.
- 4) Substrat-Plasma:
Faktor VIII freies Plasma wird in für einen Testansatz ausreichenden Mengen in silikonisierte, luftdicht verschlossene Gläschen gefüllt und bei -20°C eingefroren und aufbewahrt.
- 5) 0,05 mol. CaCl_2

6) Testplasma:

Dieses wird 1 : 10 in dem Citrat-Puffer-Gemisch verdünnt.

Technik:

0,1 ml Substratplasma werden in ein Mikroreagenzröhrchen pipettiert, das in einem auf 37°C erwärmten Wasserbad steht. Hierzu kommen 0,1 ml der Testplasmaverdünnung, 0,1 ml 1 : 50 in physiol. NaCl verdünntes Tachostyptest[®] und 0,1 ml Kaolinsuspension. Dieses Gemisch wird 2 min unter ständigem Durchmischen mit einer Platinöse inkubiert. Dann wird 0,1 ml 0,05 mol CaCl₂-Lösung zugesetzt und die Stoppuhr in Gang gesetzt. Der Testansatz wird weiterhin mit der Platinöse gemischt. Die bei Eintritt der Gerinnung gemessene Zeit wird nach einer unten beschriebenen Standardkurve in Prozent Faktor VIII-Gehalt umgerechnet. - Die Gerinnungszeit wird für jeden Testansatz zwei- oder dreimal bestimmt und der Mittelwert verwendet.

2) Eingruppierung der Hämophiliepatienten nach ihrem Schweregrad.

Die Notwendigkeit einer Eingruppierung der Hämophiliepatienten nach ihrem Schweregrad ergibt sich aus diagnostischen, prophylaktischen und therapeutischen Gesichtspunkten. Entsprechend der Schwere des klinischen Bildes werden folgende Einteilungen bevorzugt (6, 11, 33):

	Faktor VIII-Gehalt
Schwere Hämophilie	0 - 1 %
Mittelschwere H.	1 - 5 %
Leichte Hämophilie	5 - 15 bzw. 5 - 25 %
Subhämophilie	15 - 35 bzw. 25 - 50 %

Die prozentualen Faktor VIII-Angaben werden durch eine Standardkurve auf doppelt-logarithmischem Papier ermittelt (s. Darstellung 1).

Dazu werden die Gerinnungszeiten von 1 : 10, 1 : 20, 1 : 100, 1 : 200 und 1 : 1000 mit Citrat-Puffer-Gemisch verdünntem, gepooltem Plasma gesunder Probanden nach dem oben beschriebenen Testansatz gemessen. Die angegebene Verdünnungsreihe entspricht einem Faktor VIII-Gehalt von 100, 50, 10, 5 und 1 Prozent. Ergeben Testplasmen einen Gehalt von über 100 %, werden sie 1 : 20 verdünnt und die der Gerinnungszeit entsprechende Prozentangabe mit 2 multipliziert.

Der Faktor VIII-Gehalt gesunder Personen wird mit 50-200 % angegeben (11, 45, 47).

Entsprechend der oben angegebenen Unterteilung der Schweregrade lassen sich 14 Patienten aus unserem Krankengut wie folgt einstufen:

Schwere Hämophilie	3 Patienten	(unter 1 % F.VIII)
Mittelschwere H.	6 Patienten	(1 - 5 % F. VIII)
Leichte Hämophilie	4 Patienten	(5 - 25 % F. VIII)
Subhämophilie	1 Patient	(25 - 50 % F. VIII)

Ein weiterer Patient, der aufgrund früherer verlängerter globaler Gerinnungsteste den Verdacht auf eine leichte Form ohne klinische Manifestation erweckt hatte, wies einen AHF-Gehalt von 67 % auf, so daß die verlängerten Gerinnungszeiten nicht auf einem Faktor VIII-Mangel beruhen dürften. Auf die Frage der Differentialdiagnose der verminderten Faktor VIII-Aktivität wird später eingegangen.

1) Blutungsdaten

Die Relation zwischen der Ausprägung der Blutungsercheinungen und dem Schweregrad der Hämophilie ist auch bei den von uns untersuchten Patienten offensichtlich.

So hatten alle an einer schweren Hämophilie leidenden Patienten (3 Fälle) schwere Gelenkblutungen durchgemacht, die zu Versteifungen z.T. in Fehlstellungen, zu Kontrakturen und Muskelatrophien sowie zu Haltungsanomalien geführt hatten. Die meisten Gelenkblutungen ereigneten sich zwischen dem 5. und 10. Lebensjahr und traten zu-
meist nach leichten Traumen oder ohne ersichtlichen Grund auf. Die Knie- und Ellenbogengelenke waren am meisten befallen, gefolgt von Knöchel-, Handwurzel- und Hüftgelenksblutungen.

Wenn auch die Geburten dieser Patienten ohne Blutungskomplikationen verliefen, so traten doch schon bald oberflächliche Hautblutungen nach leichten Traumen (s. Abb. 5), Schnepferstichen sowie Blutungen in die Muskulatur auf.



Abb. 5 Haut- und Weichteilblutung in den linken
Oberarm bei schwerer Hämophilie A

Haut- und Weichteilblutungen führen - bezüglich der Häufigkeit - auch in den weiteren Lebensjahren die Symptomatik an. Bei unseren Patienten ließen sie sich weitgehend durch unspezifische Therapie beherrschen. In einem Fall zwang ein ausgedehntes retroperitoneales Hämatom zu einem 6-wöchigen Krankenhausaufenthalt und zum Einsatz einer spezifischen Substitutionstherapie und Bluttransfusionen.

In zwei Fällen kam es zu häufigen Nasenblutungen, die aber durchweg von geringem Ausmaß waren und meist ohne ersichtlichen Anlaß auftraten.

Hämaturien wurden bei allen drei Patienten verzeichnet; in einem Fall konnte eine entzündliche Erkrankung des Nierenparenchyms als Ursache gesichert werden, einmal ein Trauma.

Ein Ulcus ventriculi führte bei einem Patienten seit dem 13. Lebensjahr zu ca. 20 - 30 Magenblutungen, deren konservative Therapie erhebliche Schwierigkeiten bereitete.

Eine Zahnextraktion hatte in einem Fall massive Nachblutungen und ein Mundbodenhämatom (s. auch Abb. 3 Seite 5) zur Folge, die nur durch Bluttransfusionen und AHG-Substitution beherrscht werden konnten. Ansonsten stand in Anbetracht der Blutungsneigung die zahn-erhaltende Therapie im Vordergrund.

Demgegenüber ist die Blutungssymptomatik bei 6 mittelschweren Fällen aus unserem Krankengut zwar ebenso eindrucklich, aber meistens ohne das unvorhersehbare spontane Auftreten, das die schweren Fälle auszeichnet. Nicht nur daß sich das Leiden erst Jahre nach der Geburt und nach einer relevanten Traumatisierung klinisch manifestiert, auch die Häufigkeit derartiger Ereignisse ist wesentlich geringer.

Die Neigung zu "blauen Flecken" zeigte sich durchweg erst nach der Entfaltung der statischen und motorischen

Funktionen, die eine vermehrte körperliche Aktivität und Auseinandersetzung mit der räumlichen Umwelt ermöglichten, die wiederum eine erhöhte Verletzungsgefahr mit sich brachten. So liegen die Blutungen, die durch Spielunfälle hervorgerufen wurden, in der Häufigkeit eindeutig vorn. Alle 6 Patienten erlitten durch Stürze u.ä. Weichteilhämatome und Gelenkblutungen, die z.T. ohne Folgen blieben, z.T. aber Fehlstellungen und Kontrakturen mit sich brachten. Traumen waren auch die Ursache von Hämaturien, Nasenbluten und Blutungen in die Mundschleimhaut und -muskulatur. Erhebliche Komplikationen - einmal mit lebensbedrohlicher Zuspitzung - gab es durch Zahnextraktionen, bei denen die Operateure über die pathologische Blutungsneigung vorher nicht unterrichtet worden waren. In einem Falle war eine Koniotomie notwendig, nachdem eine unstillbare Blutung aus einer Zahnextraktionswunde im Unterkiefer zu einer Hämatombildung am Mundboden und in den Halsweichteilen zu einer Verlegung der Atemwege geführt hatte. Intestinale Blutungen traten nur in einem Falle bei ulcerativen Veränderungen an der Schleimhaut auf. Bei einem Patienten mit einem Faktor VIII-Gehalt von 5 % ergab sich nach einem Sturz auf den Hinterkopf der Verdacht auf eine intrakranielle Blutung. Da die neurologische Symptomatik aber in einigen Tagen abklang, verzichtete man außer auf die ungefährliche Hirnscintigraphie auf eingreifende neuroradiologische Maßnahmen, vor allem auf eine Karotisangiographie, die immer mit der Gefahr einer Nachblutung aus dem Stichkanal in das Mediastinum belastet ist und deshalb grundsätzlich bei Blutern durch eine Katheterangiographie über die A. brachialis ersetzt werden sollte.

Auch bei unseren Patienten, die an einer leichten Hämophilie erkrankt sind, zeigt sich die pathognomonisch zu nennende Neigung zu Gelenkblutungen, die aber bei diesem

Ausprägungsgrad jeweils durch ein erhebliches Trauma oder durch sportliche Überanstrengung verursacht worden waren. Weichteilblutungen und ausgedehnte Blutungen unter die Haut zeigen mit zunehmenden Alter eine abnehmende Tendenz, besonders nachdem die Zeit kindlicher Bewegungsunruhe überschritten war. Zudem berichten aber alle 4 Patienten, die bereits das Erwachsenenalter erreicht haben, über ein generelles Nachlassen der Blutungsneigung mit zunehmendem Alter, auch wenn es zu vergleichbaren Traumatisierungen wie im Jugendalter gekommen war. Auffällig ist eine gewisse Unbekümmertheit gegenüber einer möglichen Verletzungsgefährdung. Ein Patient nahm regelmäßig an Radrennen teil, ein anderer fährt Motorrad, ein weiterer leistet bei der Führung eines Lebensmittelgeschäftes z.T. schwere körperliche Arbeit. Einmal aufgetretene Blutungen und ihre Folgen heilten ohne Komplikationen ab, nur in einem Falle kam es zu einer bleibenden Kniegelenksversteifung. Blutungen nach Zahnextraktionen und Schnittverletzungen sowie Hämaturien konnten ohne spezifische Behandlung gestillt werden. Eine Nachblutung durch eine Zahnextraktion erforderte eine Bluttransfusion.

Bei einem Patienten unseres Krankengutes ließ sich eine Plasma-AHF-Konzentration von 38 % ermitteln. Er wurde bei der Untersuchung nur deshalb miterfasst, weil sein Bruder an einer mittelschweren Form des Leidens mit entsprechender klinischer Symptomatik erkrankt ist. Die Blutungsanamnese bei dem Patienten selbst ergab leichte Suffusionen und Weichteilhämatome nach schweren Gewalteinwirkungen, die ohne besondere Behandlung wieder abheilten. - Von der Regel, daß innerhalb einer erkrankten Familie das Leiden bei allen Erkrankten einen identischen Ausprägungsgrad aufweist, ergab sich hier eine Ausnahme!

	schwere	mittel- schwere	leichte	Sub-
	Hämophilie			
Mikrotraumatische Blutungen	+++	++	(+)	Ø
Gelenkblutungen	+++	+++	(+)	Ø
Makrotraumatische Blutungen	+++	+++	++	+
Postoperative Blutungen	++	++	+	Ø
Blutungen nach Zahnextraktionen	+++	++	+	Ø
Hämaturien	++	+	Ø	Ø
Nasenblutungen	++	(+)	Ø	Ø
Magen-Darm-Blutungen	+	(+)	Ø	Ø

Tabelle 1 Übersicht über die Blutungssymptomatik bei unserem Krankengut:

+++ häufig und schwer (+) nur ausnahmsweise
 ++ häufig Ø keine
 + selten

2) Soziale Daten

Die Schwere der Erkrankung konfrontiert die Patienten nicht nur mit den klinischen Auswirkungen, sondern zwingt sie oft durch eine frühzeitige Invalidisierung in die Rolle von Almosenempfängern, der sie bei den seither vorhandenen institutionellen Hilfsmöglichkeiten aus eigener Kraft nicht zu entinnen vermögen. Hier bahnt sich aber durch das Engagement der Deutschen Hämophilie-Gesellschaft auch bei uns eine Wende an.

Bereits die Absolvierung der Volksschulzeit erforderte bei unseren 3 Fällen mit schwerer Hämophilie zwei bis drei zusätzliche Jahre, die aufgrund langwieriger Nachbehandlungen - meist von Gelenkblutungen - verloren gingen. Bei den Fällen mit mittelschwerer Hämophilie lagen die Fehlzeiten maximal bei 2 Jahren, im Schnitt aber bei 35 - 60 Tagen im Jahr. Häuslicher Unterricht, Nachhilfe und Unterricht am Krankenbett ermöglichte diesen Patienten aber zumeist, das Versäumte nachzuholen.

Die Berufswahl stellte diese Erkrankten vor neue, für die schweren Bluterfälle zumeist schwer überwindliche Schwierigkeiten. Bei letzteren scheiterten alle Versuche, eine Lehrstelle zu finden, so daß die jetzt ca. 20-jährigen lediglich auf kurzfristige Einstellungen als Aushilfsarbeiter angewiesen sind. Nur ein Patient mit schwerer Hämophilie A konnte nach Verlust seiner Lehrstelle als Gürtler mit Hilfe einer Diakonissen-Anstalt eine kaufmännische Lehre absolvieren und in die praktische Ausbildung zum Bürokaufmann eintreten. Demgegenüber fanden wir bei den mittelschweren Blutern viele Gymnasiasten und Studenten an Hochschulen, die auf die krankheitsbedingte Einschränkung der körperlichen Aktivitätsentfaltung mit einem erfreulichen "kompensatorischen Trend" zur intellektuellen Ausbildung in akademischen Berufen reagierten. Anderen Erkrankten hingegen, die sich z.B. im Postdienst befanden, wurde der Zugang zur Beamtenlaufbahn aufgrund der Erkrankung verwehrt. Zumeist wurden Anstellungen in der Verwaltung bekleidet oder angestrebt.

Erstaunlich ist die Initiative vieler Erkrankten, trotz - oder gerade wegen - ihres Leidens besonders produktiv zu sein. Ein Patient mit irreparablen Fehlstellungen des rechten Hand- und Ellenbogengelenkes führt und vergrößerte das väterliche Lebensmittelgeschäft, baute ein Haus und läßt es sich nicht nehmen, selbst bei schweren körperlichen Arbeiten mit zuzupacken. Diese Unbekümmertheit

gipfelte bei einigen Patienten in ausgesprochener Kritischwäche und Krankheitsuneinsichtigkeit, die sie zur Teilnahme an Radrennen, Motorradfahrten u.ä. veranlassten. Oft wurden die behandelnden Ärzte und Zahnärzte von dem Blutungsübel nicht unterrichtet, was zum Teil deletäre Folgen hatte.

Obwohl auch bei den Erkrankten mit leichter und Sub-Hämophilie Blutungsereignisse zu gelegentlichen Fehlzeiten in der Schule, bei der Berufsausbildung und am Arbeitsplatz führten, ist eine entscheidende Behinderung nicht zu verzeichnen. Ein Patient, der in der Jugend an Kniegelenksblutungen litt, wurde zur Wehrmacht eingezogen und überstand den Krieg ohne Verletzungen.

Das soziale Problem der Hämophilie liegt somit fast ausschließlich bei den schweren Fällen, deren behütete Ausbildung in geschützten Heimen - ähnlich dem französischen Vorbild - als wesentliche Hilfe für die Verhütung einer Invalidisierung bei gleichzeitiger beruflicher Fortbildung vordringlich erscheint.

3) Gerinnungsanalytische Befunde

Die Untersuchungen erfolgten an 15 Patienten mit Hämophilie A, die aufgrund klinischer und/oder gerinnungsanalytischer Befunde als solche in unserer Klinik bekannt sind. Dieser Gruppe stellten wir die Gerinnungsdaten von 15 gerinnungsphysiologisch gesunden männlichen Individuen gegenüber. Die Ergebnisse erhielten wir durch folgende Tests:

1. Gerinnungszeit nach LEE-WHITE (36),
2. Partielle Thromboplastinzeit (PTT) (6),
3. Reaktionszeit, Thrombusbildungszeit und maximale Thrombuselastizität im Thrombelastogramm (TEG) (18),
4. Quantitative Faktor VIII-Bestimmung (s. oben).

Es wurden jeweils drei, beim Thrombelastogramm zwei Bestimmungen durchgeführt und die Mittelwerte verwendet. Der prozentuale Faktor VIII-Gehalt wurde aus der oben erläuterten Standardkurve abgelesen (s. Tabelle 2 u. 3).

	Thrombelastogramm						
	Lee-White	PTT	RZ	TZ	MTE	F.VIII	F.VIII
	min.	sec.	min.	min.		sec.	%
normal:	<12'	45-60"	<14'	<8'	>60	<145"	50-200 %
Patient							
H.F.	44,00	146,67	100,00	66,00	82,00	248,00	5
J.B.	95,00	60,93	100,75	92,00	-----	278,87	2,3
J.F.	48,83	123,13	50,00	35,00	31,50	274,57	2,4
G.R.	89,33	79,47	79,00	97,00	34,00	375,27	0
W.B.	8,00	62,43	13,50	5,50	123,50	175,83	21
G.D.	116,67	103,60	69,00	111,00	-----	307,67	1,1
H.D.	90,00	118,20	75,00	-----	-----	366,73	0
K.E.	12,08	73,87	15,00	8,00	79,00	187,93	15,5
B.H.	93,33	123,07	98,00	27,00	100,00	308,87	1,1
E.J.	63,33	129,87	115,00	35,00	89,00	252,40	4,6
H.J.	10,75	62,27	11,75	5,50	121,00	152,13	38
J.M.	15,17	56,13	18,50	11,50	52,00	133,33	67
G.M.	106,67	143,33	185,00	143,00	-----	352,93	0
G.L.	48,00	134,33	63,75	67,50	-----	230,67	6,4
A.S.	75,00	97,67	85,00	-----	-----	210,10	9,8

Tabelle 2 Mittelwerte der Meßergebnisse bei den Hämophilen

Entsprechend den verschiedenen Schweregraden zeigen die Ergebnisse bei den Hämophilen eine große Streuung, während sie bei den Gesunden (s. Tabelle 3) in den begrenzten Normbereichen pendeln. Von beiden Gruppen her kommt es aber zu Überschneidungen, die sich aus dem stufenlosen Übergang von gerinnungsphysiologisch Gesunde in Kranke erklären lassen. (Tabelle 4 und Darstellung 2).

Thrombelastogramm							
Lee-White	PTT	RZ	TZ	MTE	F.VIII	F.VIII	
min.	sec.	min.	min.		sec.	%	
Patient							
M.H.	6,50	52,57	9,50	6,00	100,00	121,33	100
F.S.	8,17	54,77	12,25	10,00	109,00	120,10	100
A.W.	9,17	52,97	5,75	9,25	116,00	117,27	115
R.W.	7,67	62,53	10,50	8,00	82,00	117,00	115
D.H.	9,00	46,47	7,75	7,50	75,00	119,10	105
C.H.	6,83	55,17	8,75	7,50	127,50	122,10	98
M.M.	8,00	44,20	5,75	7,50	170,00	101,30	200
A.W.	8,17	46,63	11,50	7,25	122,00	138,40	60
C.J.	11,08	48,50	12,00	5,75	124,50	122,53	95
C.D.	12,50	46,83	7,50	6,00	203,00	124,83	90
K.T.	10,00	51,47	5,75	7,25	89,50	137,03	60
N.N.	6,00	42,20	7,00	9,00	100,00	114,33	130
H.D.	5,83	45,17	8,50	6,50	132,00	107,73	155
P.M.	8,17	53,40	7,75	6,25	189,50	119,30	107
U.M.	7,00	48,07	6,75	6,75	168,50	109,87	150

Tabelle 3 Mittelwerte der Meßergebnisse bei den gesunden Kontrollpersonen

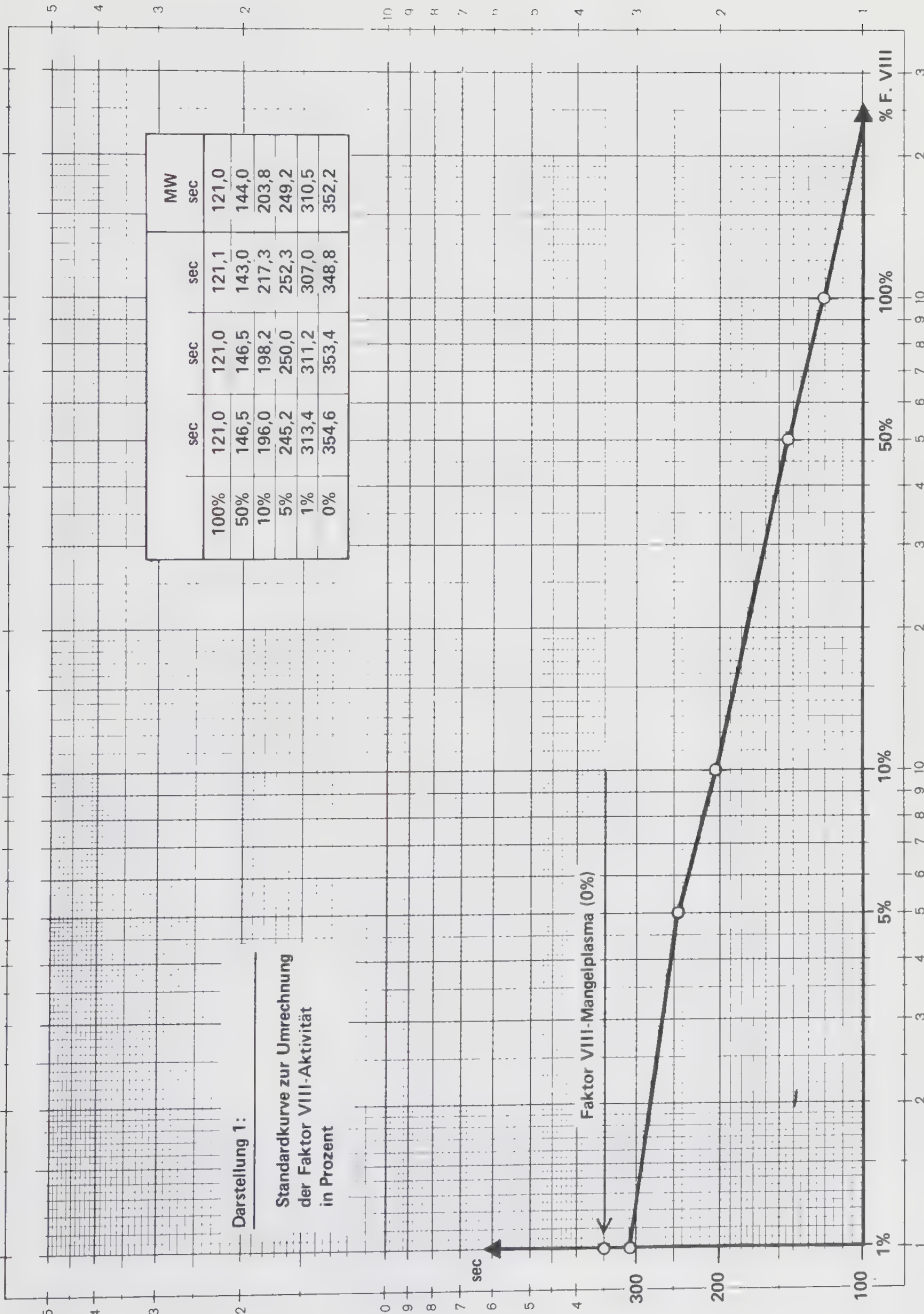
	Anz.	MW.	Stand.A.	Min.W.	Max.W.
Lee-White	15	61.0773	37.4784	8.0000	116.6700
PTT	15	100.9980	32.6438	56.1300	146.6700
RZ	15	71.9500	46.9469	11.7500	185.0000
TZ	13	54.1538	45.5217	5.5000	143.0000
MTE	9	79.1111	34.1035	31.5000	123.5000
F.VIII	15	257.0200	76.4957	133.3300	375.2700
Lee-White	15	8.2727	1.8615	5.8300	12.5000
PTT	15	50.0633	5.2997	42.2000	62.5300
RZ	15	8.4667	2.2438	5.7500	12.2500
TZ	15	7.3667	1.2637	5.7500	10.0000
MTE	15	127.2333	39.0489	75.0000	203.0000
F.VIII	15	119.4813	9.6851	101.3000	138.4000

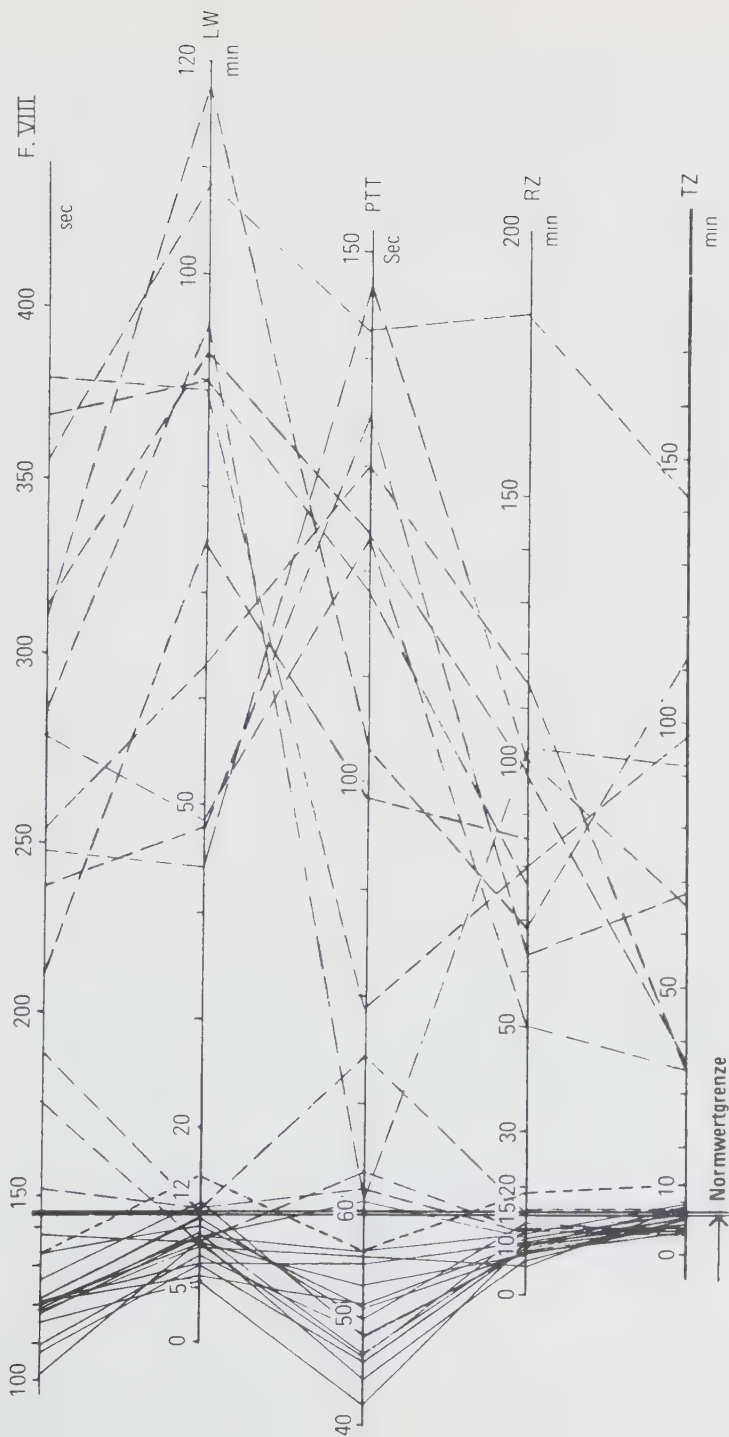
Tabelle 4 Mittelwerte, Standardabweichungen, Minimal- und Maximalwerte bei der Hämophilen- u. Gesundengruppe

Darstellung 1:

Standardkurve zur Umrechnung
der Faktor VIII-Aktivität
in Prozent

	sec	sec	sec	MW
	sec	sec	sec	sec
100%	121,0	121,0	121,1	121,0
50%	146,5	146,5	143,0	144,0
10%	196,0	198,2	217,3	203,8
5%	245,2	250,0	252,3	249,2
1%	313,4	311,2	307,0	310,5
0%	354,6	353,4	348,8	352,2





Darstellung 2: Darstellung der Meßergebnisse bei Hämophilie A und einer Kontrollgruppe gesunder Personen

Für den Faktor VIII gilt übereinkunftsgemäß ein Gehalt von 50 - 200 % als normal (11, 45, 47). Eine exakte Zuordnung gelingt nur mittels der quantitativen Faktor VIII-Bestimmung, da Fälle mit leichter oder Sub-Hämophilie eine klinisch relevante Symptomatik und einen pathologischen Ausfall der globalen Gerinnungsteste oft vermissen lassen.

Der Faktor VIII-Gehalt von 67 % bei einem Fall aus unserem Krankengut sowie von 60 % bei zwei gesunden Kontrollpersonen rechtfertigt lediglich zu der Feststellung eines angedeuteten erniedrigten AHF - Spiegels, ohne daß eine Hämophilie diagnostiziert werden kann, zumal klinische, gerinnungsanalytische und genealogische Hinweise, die für ein Blutungsübel sprächen, fehlen. Der Verdacht auf eine Hämophilie A war bei dem Probanden aus unserem Krankengut aufgrund einer zufällig gefundenen, aber konstanten Verlängerung der Gerinnungszeit ausgesprochen worden.

Die Ergebnisse der von uns gewählten Faktor VIII-Bestimmungsmethode zeigen eine gute Korrelation mit den übrigen Gerinnungstesten, die beim PTT signifikant, mit den übrigen Testen hochsignifikant ist. Lediglich die Maximale Thrombuselastizität beim Thrombelastogramm läßt keine signifikante Korrelation zum AHF-Gehalt und den plasmatischen Gerinnungstesten erkennen (Tabelle 5).

Bei den Kontrollpersonen zeigen sich die Korrelationen als durchweg nicht signifikant, womit die geringe Streuung der Meßwerte zum Ausdruck kommt, die sich bei diesen nur um die Normwerte orientieren. Die gefundenen Korrelationen werden aber in ihrer Aussagekraft durch die geringe Fallzahl eingeschränkt. (s. Tabelle 6).

Die Korrelation wurde nach der bekannten PEARSON-BRAVAIS-

Formel ermittelt:
$$r = \frac{\sum(x_i - \bar{x})(y_i - \bar{y})}{\sqrt{\sum(x_i - \bar{x})^2 \sum(\bar{y}_i - \bar{y})^2}}$$

	PTT	RZ	TZ	MTE	F.VIII
Lee-White	0,4223	0,7569 ⁺⁺	0,8344 ⁺⁺	-0,3537	0,8567 ⁺⁺
PTT		0,6688 ⁺⁺	0,4037	-0,1381	0,5006 ⁺
RZ			0,7627 ⁺⁺	-0,1616	0,6805 ⁺⁺
TZ				-0,5602 ⁺	0,7988 ⁺⁺
MTE					-0,4537

Tabelle 5 Korrelation der einzelnen Gerinnungsteste bei Hämophilie A

+ signifikant ($P \leq 5 \%$)

++ hoch signifikant ($P \leq 1 \%$)

	PTT	RZ	TZ	MTE	F.VIII
Lee-White	-0,0106	0,0046	-0,2389	0,2522	0,4330
PTT		0,3218	0,1903	-0,2664	0,2028
RZ			-0,0174	-0,2518	0,3114
TZ				-0,4335	-0,1012
MTE					-0,2586

Tabelle 6 Korrelation der einzelnen Gerinnungsteste bei den gesunden Kontrollpersonen

Hinsichtlich der einzelnen globalen Gerinnungsteste läßt sich sagen, daß bis zu einem Faktor VIII - Gehalt von 10 - 15 % pathologische Ergebnisse mit Sicherheit zu erwarten sind. Die Aussagekraft der Partiellen Thromboplastinzeit war bei unseren Untersuchungen in Übereinstimmung mit den Voruntersuchern durch eine erheblich größere "Trennschärfe" zwischen normalen und pathologischen Ergebnissen gekennzeichnet, wenn auch die geringere Streuung

der pathologischen Werte die Korrelation mit dem quantitativen Faktor VIII - Gehalt weniger signifikant erscheinen ließ. Ein falsch normales Ergebnis in der Gruppe der Hä-mophilen fand sich nicht !

III. Diskussion

Seit der Entdeckung der pathologischen Verlängerung der Gerinnungszeit bei der Hämophilie durch WRIGHT (58) und deren zahlenmäßig-methodische Erfassung begann eine reichhaltige labortechnische Analyse dieser Erkrankung, deren Ergebnisse in drei voneinander abweichenden Theorien über die Ursache der plasmatischen Gerinnungsstörung einen Abschluß noch nicht finden konnte (19, 42).

Die Anhänger der "Mangeltheorie" vermuten einen mehr oder weniger ausgeprägten quantitativen Defekt bis zum völligen Fehlen des entscheidenden Plasmaglobulins (AHF, antihämophiler Faktor) (44). Die "Inhibitortheorie" versucht hingegen die gestörte Thrombokinasebildung durch das Vorhandensein eines gegen den antihämophilen Faktor gerichteten Inhibitors zu erklären (23, 39, 52, 55, 56). Zum anderen ist es denkbar, daß das Blutungsübel durch ein qualitativ "falsches" antihämophiles Globulin bedingt ist (43, 46, 55).

Alle bisher bekannten, sog. quantitativen Faktor VIII-Bestimmungsmethoden, mit Ausnahme der in neuerer Zeit entwickelten immunologischen Tests (46), bieten keine Stütze für eine der oben genannten Theorien, da in Wirklichkeit nicht die tatsächlich vorhandene Faktor VIII-Globulinmenge, sondern die ihr entsprechende Gerinnungsaktivität gemessen wird (57). Damit verlieren diese Tests aber nicht ihre Bedeutung für die klinische Diagnostik.

Der Thrombokinasebildungstest erlaubte erstmals die Differenzierung der plasmatisch bedingten Blutungsübel und die Zuordnung der Patienten zu einem der Schweregrade.

In Anlehnung an die Partielle Thromboplastinzeit-Bestimmung wurden zahlreiche quantitative Faktor VIII-Bestimmungsmethoden entwickelt, die es ermöglichten, auch Fälle mit leichter oder Sub - Hämophilie exakt zu erfassen. Globale Gerinnungsteste liefern nur bei schweren oder mittelschweren Ausprägungsgraden zuverlässige Hinweise auf die Schwere des Krankheitsbildes (6, 31).

Auch bei unseren Untersuchungen an 15 Patienten aus unserem Krankengut und an 15 gerinnungsphysiologisch gesunden Personen zeigten die globalen Gerinnungsteste bei einem Faktor VIII-Gehalt über 12 % normale Ergebnisse, was den Angaben in der Literatur entspricht (54). Demgegenüber ergab die Partielle Thromboplastin-Zeit (PTT) kein falsch negatives Ergebnis in der Gruppe der Hämophilen, obwohl sie eine geringere Korrelation zum quantitativen Faktor VIII-Gehalt aufwies als die globalen Gerinnungsteste. Bei 2 Fällen mit leichter Hämophilie und einem Fall mit Subhämophilie lagen die Werte der Gerinnungszeit nach LEE-WHITE sowie die Reaktions- und Thrombusbildungszeit im Thrombelastogramm im Normbereich, während die PTT bereits pathologische Ergebnisse aufwies. Die Erklärung für die geringere Korrelation läßt sich durch die wesentlich engere Skala zwischen pathologischen und normalen Werten bei dieser Untersuchung geben. Vergleichsweise liegt das höchste pathologische Ergebnis der PTT um ca. 110 % über der oberen Normgrenze, bei den übrigen Untersuchungen bei ca. 1000 % und mehr. Die Feinheit und Exaktheit der Partiellen Thromboplastin-Zeit weist sie aber als besonders geeigneten Suchtest bei Verdacht auf plasmatische Gerinnungsstörungen aus.

Bezüglich der Faktor-VIII-Bestimmungsmethoden steht das Problem der Standardisierung aller an der Gerinnung

beteiligten Faktoren im Vordergrund. Die von der PTT abgeleiteten Tests enthalten alle Komponenten außer dem gesuchten Faktor im Überschuß. Eine Standardisierung des Plättchenfaktors 3 und des Faktor IX erwies sich insofern als schwierig, als ersterer je nach dem Thrombozytengehalt des Testansatzes variiert, der Faktor IX aber erst nach ausreichender Kontaktaktivierung seine Wirkung entfaltet (16). Die Variabilität des Thrombozytenfaktors 3 läßt sich durch die Zugabe eines Phospholipids - eben des partiellen Thromboplastins - beseitigen. Die Kontaktaktivierung gelingt durch Vorbehandlung des Testansatzes mit Glaswolle und Zugabe von Kaolin als "innere Oberfläche" zum Testgemisch.

Durch eine Modifizierung der von BIGGS und MACFARLANE beschriebenen Methode (6) gelang uns eine einfache Standardisierung sowie bessere zeitliche Erfassung des Gerinnungszeitpunktes. Als Phospholipoid verwendeten wir das von der Firma HORMON-CHEMIE hergestellte, standardisierte gerinnungsaktive Phosphatidgemisch TACHO-STYPTEST[®] in einer Verdünnung von 1 : 50. Die Kontaktaktivierung des Faktor IX erreichten wir entsprechend den Voruntersuchungen durch Zugabe von Kaolin zum Testansatz (16, 40). Zum anderen durchmischten wir ihn nicht mehr durch Kippen der Gerinnungsröhrchen in 10 sec.- Abständen, sondern kontinuierlich über eine genau eingehaltene Zeit vor und nach der Rekalzifizierung mit einer Platinöse bis zum Eintritt der Gerinnung. Dadurch wurde ein ausreichender Oberflächenkontakt herbeigeführt, der die Aktivierung an Glaswolle ersparte. Der Gerinnungszeitpunkt ließ sich nach dieser Methode auf 1/10 sec genau bestimmen und erwies sich als gut reproduzierbar.

Die ermittelten AHF-Konzentrationen entsprachen dem klinischen Erscheinungsbild bei unserem Krankengut bezüglich Schwere und Manifestation des Blutungsübels. Insgesamt stand die klassische Blutungssymptomatik im Vordergrund.

Auffällig häufig waren aber bei unseren Probanden Blutungen im Magen-Darm-Bereich zu verzeichnen, denen aber jeweils Ulcerationen vorausgegangen waren. Ebenso ließen sich für die zahlreichen Nasenschleimhauthaemorrhagien - bekanntlich eine weniger typische Blutungslokalisation bei Hämophilie A - auslösende Traumata eruieren.

Ein Patient aus der Gruppe der Hämophilen konnte als solcher aufgrund der quantitativen Faktor VIII-Bestimmung, bei der er einen Gehalt von 67 % aufwies, nicht bestätigt werden. Der klinische Verdacht beruhte auf einer konstanten Verlängerung der globalen Gerinnungsteste, die alle Werte etwas oberhalb der oberen Normgrenze ergaben. Klinische oder genealogische Hinweise auf eine Hämophilie A fehlten zudem. Differentialdiagnostisch wäre evtl. das v. WILLEBRAND-JÜRGENS-Syndrom in Erwägung zu ziehen, zumal bei den Globalmethoden eine leichte Verlängerung der Blutungszeit zu beobachten war.

Demgegenüber überraschte ein Patient aus der Gruppe der leichten Hämophilie (15,5 % Faktor VIII-Gehalt) durch eine reiche Blutungssymptomatik, die sich seit dem 8. Lebensjahr durch Haut- und Weichteilblutungen, Hämarthrosen und Hämaturien auszeichnete. Es gingen jeweils beim Sport und bei der Berufsausbildung adäquate Traumen voraus. Der Heilungsverlauf war auch ohne spezifische Substitutionstherapie - abgesehen von einer Kniegelenksversteifung - komplikationslos. Der inzwischen 52-jährige Patient berichtet über eine deutliche Abnahme der Blutungsneigung nach dem 30. Lebensjahr, obwohl auch in den folgenden Jahren relevante Traumen aufgetreten seien.

Auch bei unserem Krankengut zeigte sich eindringlich die Wichtigkeit der sozialen, prophylaktischen und der die Arbeitsfähigkeit besonders der schweren Hämophiliefälle wiederherstellenden Maßnahmen, um die in ihren Umweltbezügen naturgemäß bereits schwer beeinträchtigten Kranken

aus ihrer vermeidbaren Vollinvalidität herauszuführen, zumal bei unseren Kranken eine erhebliche Energie und ein hohes Maß an persönlichem Einsatz, gerade trotz ihrer Erkrankung, Leistungen zu erbringen, auffiel. Dieser Einsatz grenzte bei einigen bereits an Kritiklosigkeit, indem sie sich durch Motorradfahren, durch Teilnahme an Radrennen und durch schwere körperliche Arbeit einer erheblichen Gefährdung aussetzten. Mehrere Male wurde der behandelnde Zahnarzt über das Blutungsübel nicht aufgeklärt, was lebensbedrohliche Folgen hatte. Diese Unbekümmertheit besonders der an mittelschwerer, leichter und Sub-Hämophilie leidenden, bereits weitgehend erwachsenen Patienten war häufig mit einer einfachen Persönlichkeitsstruktur gepaart. Diese Patienten wissen in zahlreichen Fällen über Selbstheilungen durch alle möglichen Heilkräuter und -maßnahmen, über die Abhängigkeit der Blutungsneigung von Mondzyklen und Jahreszeiten sowie von psychischen Grundstimmungen und von der grundsätzlichen Erfolg- und Hilflosigkeit der Schulmedizin zu berichten. Inwieweit es zu psychopathologischen Auswirkungen - mittelbar oder unmittelbar - bei dieser autosomal rezessiven Erberkrankung kommt, bedürfte eines eingehenden statistischen Nachweises.

15 Patienten aus unserem Krankengut, die aufgrund klinischer und gerinnungsanalytischer Befunde als Bluter im Sinne einer Hämophilie A in unserer Klinik bekannt waren, wurden mit einer nach BIGGS und MACFARLANE modifizierten, einfach durchführ- und gut reproduzierbaren quantitativen Faktor VIII-Bestimmungsmethode in ihre Schweregrade eingeteilt. Es fand sich eine signifikante bis hochsignifikante Korrelation der gefundenen Werte mit den globalen Gerinnungstesten und eine entsprechende Übereinstimmung mit dem klinischen Bild. Die Patienten wurden im statistischen und graphischen Vergleich einer gesunden Kontrollgruppe gegenübergestellt. Zudem wurden die sozialen Probleme der Erkrankten aufgezeigt.

V. Literaturverzeichnis

- 1 ALAGILLE, D., J. CHARLAS:
Les hemorrhagies intracraniennes chez l'enfant hemophile.
Arch.franc.Ped. 23, 795, 1966
- 2 ALLAGILLE, D., J. CHARLAS und A. PHILIPPE:
Les hemorrhagies intraarachidiennes chez l'enfant hemo-
phile.
Arch. franc. Ped. 23, 813, 1966
- 3 BLAKER, F.:
Therapie der Mundbodenblutung.
In: Thies, H.A., G. Landbeck (Herausgeber): Hämophilie.
XI. Hamburger Symposion über Blutgerinnung 1969 Stuttgart,
New York
- 4 BIGGS, R.: Thirty years of haemophilia treatment in Oxford.
Brit. J. Haemat. 13, 452, 1967
- 5 BIGGS, R. und R.G. MACFARLANE:
Human Blood Coagulation and Its Disorders.
Third edition. 474 pp. Philadelphia: Davis 1962
- 6 BIGGS, R. und R.G. MACFARLANE:
Treatment of Haemophilia and other Coagulation Disorders.
Oxford 1966
- 7 BIGGS, R., A.S. DOUGLAS:
Thromboplastin generation test.
J. Clin. Path. 6, 23, 1953
- 8 BIGGS, R., J. EVELINGS und G. RICHARD:
The assay of antihaemophilic globulin.
Brit. J. Haemat. 1, 1, 1955
- 9 BOBEK, K. und V. Cepelák:
Butazolidin als Antithrombotikum.
Gynaecologia (Basel) 145, 435, 1958
- 10 BRINKHOUSE, K.M.:
A study of the clotting defect in haemophilia: the delayed
formation of thrombin.
Amer. J. med. Sci. 198, 509, 1939

- 11 BRINKHOUSE, K.M., G.D. PENICK, R.D. LANGDELL, R.H. WAGNER
und J.B. GRAHAM:
Physiologic Basis of Transfusion Therapie in Hemophilia.
Arch. Pathol. 61, 6, 1956
- 12 BRINKHOUSE, K.M., R.D. LANGDELL, G.D. PENICK, J.B. GRAHAM
und R.H. WAGNER:
Newer approaches to the study of hemophilia and hemophi-
loid states.
J. Amer. med. Ass. 154, 481, 1954
- 13 CARRON, D.B., T.H. BOON und F.C. WALKER:
Peptid ulcer in the haemophiliac and its relation to
gastrointestinal bleeding.
Lancet 20, 1036, 1965
- 14 DEUTSCH, E:
Plasmatisch bedingte Blutungsübel.
Wien. klin. Wschr. 19, 339, 1966
- 15 EGEBERG, O.:
Scand. J. clin. Lab. Invest. 13, 140, 1961
- 16 EGLI, H. und W. SCHNEIDER:
Untersuchungen über den Faktor IX (zugleich ein Beitrag
zur Methodik der Faktor-IX-Bestimmung sowie der Ätiologie
der Hämophilie B).
Thrombos. Diathes. haemorrh. (Stuttg.) 7, 523, 1962
- 17 GUTJAHR, W.:
Untersuchungen über Einstufenmethoden zur Bestimmung der
Faktor-IX-Aktivität.
Inauguraldissertation, Bonn 1968
- 18 HARTERT, H.:
Klinische Blutgerinnungsstudien mit der Thrombelasto-
graphie.
Deutsch. Arch. klin. Med. 199, 284, 1952

- 19 HECHT, E.:
Hämophilie, Mangelzustand oder Überschuß eines Hemm-
körpers?
Klin. Wschr. 44, 797, 1966
- 20 HECHT, E.:
Gefäßabweichungen bei Hämophilie.
Schweiz. med. Wschr. 75, 328, 1945
- 21 HERZOG, K.H.:
Chirurgische Erfahrungen bei Hämophilie.
Münch. med. Wschr. 102, 2369, 1960
- 22 IKKALA, E.:
Haemophilia: Study of its Laboratory, Clinical, Genetic
and Social Aspects based on known Hemophiliacs in Fin-
land.
Scand. J. Clin. Lab. Invest. suppl. 46, 12, 1960
- 23 JOHNSON, S.A., R.I. MC CLAUGHRY und W.H. SEEGERs:
Nature of the Blood clotting mechanism in hemophilia.
J. Mich. State med. Soc. 54, 797, 1955
- 24 JÜRGENS, J.:
Prophylaxe hämophiler Blutungen. In: Thies, H.A. und
G. Landbeck (Herausgeber): Hämophilie. XI. Symposion
über Blutgerinnung. (Stuttgart, New York). 1969
- 25 KERR, C.B.:
Intracranial haemorrhage in haemophilia.
J. neurol. neurosurg. Psychiat. 27, 166, 1964
- 26 KINDLER, W.:
Nasenbluten. In: Berendes-Link-Zöllner: Hals-Nasen-Ohren-
heilkunde. G. Thieme, Stuttgart 1964, Bd.I S. 94-106
- 27 Koch, F.:
In welchem Lebensalter ist die Diagnose der Hämophilie
oder ihrer Erstmanifestation möglich ?
Med. Klinik 58, 1024, 1963

- 28 KOLLER, F.:
Gerinnungsstörungen als Ursache postoperativer Blutungen.
Langenb. Arch. 316, 40, 1966
- 29 KOTHE, W., H.W. GROMOLL und W. PUSINELLI:
Problematik chirurgischer Eingriffe bei Hämophilie.
Internist. prax. 6, 539, 1966
- 30 KÜNZER, W.:
Blutungsübel bei Früh- und Neugeborenen.
Wien. klin. Wschr. 78, 559, 1966
- 31 LANDBECK, G.:
Substitutionstherapie mit Faktor VIII- und -IX-Präparaten. In: H. Pettenkofer: Gezielte Therapie mit Blutbestandteilen. J.F.Lehmanns Verlag, München 1968.
12. Kongress Deutsch. Ges. Hämat. Berlin 1966
- 32 LANDBECK, G. und A. KURME:
Die hämophile Kniegelenksarthropathie.
Monatsschr. Kinderheilk. 118, 29, 1970
- 33 LANDBECK, G.:
Häufigkeit und Schweregrad der Hämophilie. In: Thies, H.A. und G. Landbeck (Herausgeber): Hämophilie. XI.Symposium über Blutgerinnung (Stuttgart, New York). 1969
- 34 LANGDELL, R.D., R.H. WAGNER und K.M. BRINKHOUSE:
Effect of antihæmophilic factor on one-stage clotting tests.
J. Lab. clin. Med. 41, 637, 1953
- 35 LARGIADÈR, R.:
Hämophilieprobleme in Stomato- und Laryngologie.
Pract. oto-rhino-laryng. 24, 239, 1962
- 36 LEE, R.J. und P.D. WHITE:
A clinical study of coagulation time of the blood.
Amer. J. Med. Sci. 145, 495, 1913

- 37 LECHLER, E.:
Therapie frischer Gelenkblutungen. in: Thies, H.A.
und G. Landbeck (Herausgeber): Hämophilie. XI.Sympo-
sion über Blutgerinnung (Stuttgart, New York). 1969
- 38 MAC MILLAN, R.L., G. EZRIN und A. BUTLER:
Prothrombin Consumption in Haemophiliac Kindred.
J. clin. Path. 4, 460, 1951
- 39 MAMMEN, E.:
Investigations on the nature of hemophilia A.
Thrombos. Diathes. haemorrhag. 9, 30, 1963
- 40 MARGOLIS, J.:
The kaolin clotting time. A rapid one-stage method
for diagnosis of coagulation defects.
J. clin. Path. 11, 406, 1958
- 41 MAURER, H.:
Therapeutische Probleme bei Koagulopathien.
Arch. Ohr-, Nas.-, Kehlk.-heilkunde 183, 457, 1964
- 42 MECKEL, I.F.:
Über ungewöhnliche Neigung zu Blutungen.
Deutsch. Arch. Physiol. 2, 138, 1816
- 43 OHLER, W.G.A.:
Blutstillungs- und Blutgerinnungsstörungen.
Verlag Gerhard Witzstrock, Baden-Baden, Brüssel 1973
S. 90 - 101
- 44 PATEK, A.J. und F.H.L. TAYLOR:
Hemophilia II. Some properties of a substance obtained
of normal human plasma effective in accelerating the
coagulation of hemophilia blood.
J. clin. invest. 16, 113, 1937
- 45 PERKINS, H.A., M.R. ROLFS und D.J. ACRA:
The stability of factor VIII (antihemophilic globulin)
in fresh frozen blood bank plasma.
Transfusion (Philad.) 2, 313, 1962

- 46 PIPER, W. und M.H. SCHREIER:
Über den immunologischen Nachweis von Faktor VIII-Protein im Bluterplasma und seine Bedeutung für das Verständnis der Hämophilie A.
Thrombos. Diathes. haemorrhag. 11, 423, 1964
- 47 PRESTON, A.E.:
The Factor VIII-Activity in Fresh and Stored Plasma.
Brit. J. Haemat. 13, 42, 1967
- 48 PROCTOR, R.R. und S.J. RAPAPORT:
Partial Thromboplastin Time with kaolin: simple screening test for first stage plasma clotting factor deficiencies.
Amer. J. Clin. Path. 36, 212, 1961
- 49 QUICK, A.J.:
Haemophilia and Aspirin.
Brit. med. J. I, 424, 1967
- 50 SCHIMPF, K.:
Therapie der Hämaturie bei Hämophilie. In: Thies, H.A. und G. Landbeck (Herausgeber): Hämophilie. XI. Symposion über Blutgerinnung. Thieme-Verlag Stuttgart, New York 1969
- 51 SCHLÖSSMANN, H.:
Die Hämophilie.
F. Enke, Stuttgart 1935
- 52 SEEGER, W.H.:
A theoretical consideration of the blood clotting mechanism in hemophilia.
Schweiz. med. Wschr. 84, 781, 1954
- 53 SERRE, H., P. IZARN und L. SIMON:
Forme pseudotumorale de l'hémophilie.
Rev. Rhumatisme 10, 555, 1966
- 54 STRÖDER, J. und E. AMBS:
Grundzüge moderner Hämophiliebehandlung.
Arch. Kinderheilk. 2, 157, 1967

55 TOCANTINS, L.M.:

Symposion: What is hemophilia ? Hemophilic syndroms and hemophilia.

Blood 9, 281, 1954

56 TOCANTINS, L.M., R.T. CARROLL und R.H. HOLBURN:

The clot accelerating effect of dilution on blood and plasma. Relation to the mechanism of coagulation of normal and hemophilic blood.

Blood 6, 720, 1951

57 WINCKELMANN, G.:

Der Gerinnungsdefekt der Hämophilie A und B. In: Thies, H.A. und G. Landbeck (Herausgeber): Hämophilie.

XI. Hamburger Symposion über Blutgerinnung.

Thieme-Verlag Stuttgart, New York. 1969

58 WRIGHT, A.E.:

On a method of determining the condition of blood coagulability for clinical experimental purposes, and on the effect of administration of calcium salts in haemophilia and actual or threatened haemorrhage.

Brit. med. J. II, 223, 1893

59 VOGEL, F.:

Moderne Anschauungen über Aufbau und Wirkung der Gene.

Dtsch. med. Wschr. 84, 1825, 1959

Für die Überlassung des Themas und die freundliche Unterstützung bei der Lösung der gestellten Probleme danke ich Herrn Professor Dr. med. W. Ohler in Mainz vielmals. Ebenso danke ich Herrn Diplom-Psychologen Hodapp vom Statistischen Institut in Mainz für die hilfreiche Beratung bei der statistischen Auswertung der vorliegenden Arbeit sowie Frau Schnabel im Gerinnungslabor der I. Medizinischen Klinik für die gewährte medizinisch-technische Hilfe.

Abbildung 1 verdanken wir der Universitätskinderklinik in Mainz (Direktor: Prof. Dr. Köttgen).

Abbildung 2 verdanken wir dem Pathologischen Institut der Universität Mainz (Direktor: Prof. Dr. Bredt).

VI. Lebenslauf

Am 6.3.1941 wurde ich, Diether Held, als Sohn des Fabrikanten und Dr. rer. pol. Hans-Joachim Held und seiner Ehefrau Marianne Held, geb. Schulz, in Waldenburg/Schlesien geboren. Bis zum 4. Lebensjahr wuchs ich mit meinen um 2 und 4 Jahre älteren Schwestern in Friedland, Kreis Waldenburg/Schl. auf. Im Juni 1944 fiel mein Vater in Rußland. 1945 flüchteten wir zu meinen Großeltern mütterlicherseits nach Wiesbaden, zogen aber noch im gleichen Jahr nach Mengeringhausen, Kreis Waldeck/Hessen. Hier trat ich im Herbst 1947 in die Volksschule ein, die ich Ostern 1952 verließ, um das Realgymnasium in Arolsen, Kreis Waldeck zu besuchen. Im Sommer 1956 zogen wir nach Wiesbaden zurück, wo ich bis zur Mittleren Reife das Leibniz - Gymnasium besuchte. Im Mai 1958 begann ich die Navigationsoffizierslaufbahn bei der Handelsmarine, die ich aber aufgrund eines Augenfehlers nach einem Jahr aufgeben mußte. Es folgte eine Lehrlingsausbildung als Maschinenschlosser von 1959 bis 1962, die ich mit der Gesellenprüfung abschloß. Während dieser Zeit besuchte ich die Vorbereitungskurse zu Erlangung der Nichtschülerreifeprüfung an der Volkshochschule in Wiesbaden, die ich im Mai 1962 erfolgreich abschließen konnte. Ich entschied mich für das Studium der Medizin an der Johannes Gutenberg-Universität in Mainz. 1963 bestand ich das Vorphysikum, 1965 das Physikum und 1968 das Staatsexamen. Nach 14-monatiger medizinisch-praktikantenzeit an den Städt. Kliniken in Wiesbaden begann ich eine Facharztausbildung an der Neurologisch-Psychiatrischen Klinik des gleichen Hauses im Juni 1970, die ich seit November 1973 an der Neuro-psychiatrischen Klinik der Universität Mainz fortsetze.

Seit dem 10.1.1969 bin ich mit der Auslandskorrespondentin Susanne Held, geb. Weber, verheiratet.

